

16.11.2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 9月30日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-340784
[ST. 10/C]: [JP2003-340784]

出 願 人
Applicant(s): 日本メジフィジックス株式会社

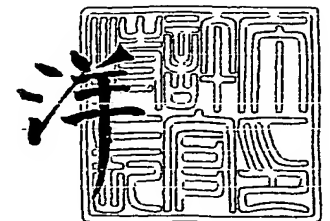
REC'D 09 DEC 2004	
WIPO	PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年11月 8日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 DA-03529
【提出日】 平成15年 9月30日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07B 39/00
C07B 59/00

【発明者】
 【住所又は居所】 千葉県袖ヶ浦市北袖3番地1 日本メジフィジックス株式会社内
 【氏名】 伊藤 修

【発明者】
 【住所又は居所】 千葉県袖ヶ浦市北袖3番地1 日本メジフィジックス株式会社内
 【氏名】 平野 圭市

【発明者】
 【住所又は居所】 千葉県袖ヶ浦市北袖3番地1 日本メジフィジックス株式会社内
 【氏名】 森田 武

【発明者】
 【住所又は居所】 千葉県袖ヶ浦市北袖3番地1 日本メジフィジックス株式会社内
 【氏名】 黒崎 文枝

【特許出願人】
 【識別番号】 000230250
 【氏名又は名称】 日本メジフィジックス株式会社

【代理人】
 【識別番号】 100066692
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 浅村 皓

【選任した代理人】
 【識別番号】 100072040
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 浅村 肇

【選任した代理人】
 【識別番号】 100116975
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 磯山 朝美

【選任した代理人】
 【識別番号】 100088926
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 長沼 暉夫

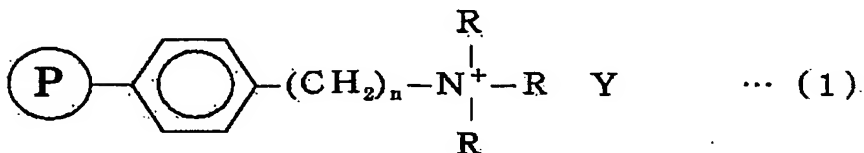
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 002901
 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

イオン交換樹脂を充填したカラムに $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水を導入して $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを捕集する工程と、該捕集された $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンに基質を反応させる工程とを含む放射性フッ素化合物の製造方法において、上記イオン交換樹脂が下記一般式 (1) で示される樹脂であることを特徴とする放射性フッ素化合物の製造方法:



(但し、上記式中 n は 1 ~ 10 までの整数、 R は炭素数 1 ~ 8 の直鎖又は分岐鎖の一価炭化水素基であり、 P はスチレン系共重合体、 Y は陰イオンを示す。)

【請求項 2】

イオン交換樹脂が、上記一般式 (1) で $n = 1$ 、 R が直鎖ブチル基、 Y が CO_3^{2-} 又は HCO_3^- で、 P がポリスチレンージビニルベンゼン共重合体である請求項 1 記載の放射性フッ素化合物の製造方法。

【請求項 3】

前記カラムに導入される $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水の量が、10 g 以上である、請求項 1 記載の放射性フッ素化合物の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】放射性フッ素化合物の製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、放射性フッ素化合物の製造方法に関する。更に詳しくは、2- $[^{18}\text{F}]$ フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース（以下、 $[^{18}\text{F}]$ -FDGと略す）、各種アミノ酸 $[^{18}\text{F}]$ フッ素化合物、 $[^{18}\text{F}]$ -フルオロトシルオキシエタンや $[^{18}\text{F}]$ -フルオロトシルオキシプロパン等の $[^{18}\text{F}]$ -放射性フッ素化合物を、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む多量の $[^{18}\text{O}]$ 水から高い収率で確実に得ることができる製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

従来から、 $[^{18}\text{F}]$ -FDGを得るために、 $[^{18}\text{F}]$ -FDGやその中間体である1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2- $[^{18}\text{F}]$ フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース（以下 $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGと略す）を製造する方法が種々提案されており、例えば、反応容器中で標識合成を行うHamacher法と、カラムで標識合成を行うオンカラム法とが知られている。

【0003】

ここで、上記Hamacher法について説明する（非特許文献1および非特許文献2）。まず、陰イオン交換樹脂を充填したカラムに $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水を通して $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを捕集する。使用された $[^{18}\text{O}]$ 水はリサイクルのために回収する。次に、このカラムに炭酸カリウム水溶液を導入し、カラム中の $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを溶離させ、溶液を反応容器に回収する。この反応容器内に相間移動触媒としてアミノポリエーテル（クリプタンド $[2.2.2]$ ）が溶解したアセトニトリル溶液を加え、蒸発乾固することにより $[^{18}\text{F}]$ イオンを活性化させ、基質である1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンシルホニル- β -D-マンノピラノース（以下、TATMという）が溶解したアセトニトリル溶液を加える。該反応容器内では求核置換反応が起こり $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGが生成する。これを脱保護基（加水分解）し、精製して $[^{18}\text{F}]$ -FDGを得る。

【0004】

このHamacher法によれば、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水を2 mL~2.5 mL使用した場合、陰イオン交換樹脂への $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンの捕集率は95%、 $[^{18}\text{F}]$ -TAFDG収率が95%、 $[^{18}\text{F}]$ -FDG収率は40~55%で、合成時間1時間程度で放射性フッ素化合物 $[^{18}\text{F}]$ -FDGを製造することができる。

【0005】

次に、オンカラム法について説明する。オンカラム法は $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを捕集したカラムにTATMが溶解したアセトニトリル溶液を導入して $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGを得る方法であり、例えば、イオン交換樹脂に4-アミノピリジニウム樹脂を用いる方法（Mulholland法）、ホスホニウム塩を含む樹脂を用いる方法（特許文献1）を挙げることができる。

【0006】

ここで、Mulholland法としては、4-アミノピリジニウム樹脂を単独で充填したカラムを使用する方法（非特許文献3）や、4-アミノピリジニウム樹脂と繊維状陽イオン交換樹脂との混合床を充填したカラムを使用する方法（非特許文献4）が提案されている。

【0007】

前者のMulholland法は、4-(N, N-ジアルキル)アミノピリジンと、クロロメチルポリスチレン：ジビニルベンゼンコポリマー（いわゆる「メリフィールド樹脂」）とをアセトニトリル中で加熱して得られる4-アミノピリジニウム樹脂を充填したカ

ラムを使用する（非特許文献3）。このカラムに2NのNaOHを通して樹脂をOH⁻化し、^[18F]フッ化物イオンを含む^[18O]水を導入して^[18F]フッ化物イオンを捕集する。使用された^[18O]水は回収してリサイクルする。カラムにアセトニトリル又はジメチルスルホキシドを通すことにより脱水して^[18F]フッ化物イオンを活性化した後、TATMが溶解したアセトニトリル溶液を加えることにより、カラムの^[18F]フッ化物イオンと基質であるTATMとの求核置換反応が起こり、^[18F]-TAFDGが生成され、これを脱保護基（加水分解）して、更に精製し、^[18F]-FDGを得る。

【0008】

この方法によれば、^[18F]フッ化物イオンを含む^[18O]水を1mL使用した場合、^[18F]フッ化物イオンの捕集率は75～90%で、フッ素化反応の収率は基質が脂肪族の場合には40～65%、芳香族の場合には20～35%である。

【0009】

後者のMulholland法では、4-(4-メチル-1-ピペリジノ)ピリジンとクロロメチルポリスチレン：2%架橋ジビニルベンゼンコポリマービーズ（いわゆる「メリフィールド樹脂」、塩素含有量1.2当量/g）とをアセトニトリル中で加熱して得られる4-アミノピリジニウム樹脂と繊維状陽イオン交換樹脂とを充填したカラムを使用する（非特許文献4）。このカラムに1.8NのK₂CO₃を通して樹脂をCO₃²⁻化し、^[18F]フッ化物イオンを含む^[18O]水を導入して^[18F]フッ化物イオンを捕集後、上記と同様にして^[18F]-FDGを得るものである。

【0010】

この方法は、4-アミノピリジニウムと繊維状陽イオン交換樹脂との混合比が4：1であるとき、^[18F]フッ化物イオンの捕集率約66%、フッ素化反応の収率約77%であり、混合比が6：1であるとき、捕集率約95%、フッ素化反応の収率約61%で、合成時間40分で行うことができる。

【0011】

また、上述したホスホニウム塩を含む樹脂を用いるオンカラム法では、上記Mulholland法のカラム充填剤に代えて、ホスホニウム塩を有する樹脂をカラムに充填して、このカラムに^[18F]フッ化物イオンを含む^[18O]水を通して^[18F]フッ化物イオンを捕集して同様に^[18F]-FDGを得る方法が提案されている（特許文献1）。

【0012】

この方法では、樹脂量20～30mgを用い、^[18F]フッ化物イオンを含む^[18O]水を4mL使用した場合、^[18F]フッ化物イオンの捕集率が99%とされている。

【0013】

しかしながら、上記従来技術には様々な問題点があり、更なる改良が望まれている。

【0014】

例えば、Hamacher法は、操作手順が多く、合成に時間がかかりすぎるため、製造中に時間と共に^[18F]の崩壊（半減期109.7分）が進み、結果的に^[18F]フッ素化合物の収量が少なくなるという問題がある。また、この方法は、毒性のあるアミノポリエーテルを使用するため、医薬品として使用する場合に、アミノポリエーテルの除去操作という煩雑な作業を要するという問題がある。

【0015】

一方、4-アミノピリジニウム樹脂を使用するオンカラム法では、樹脂に結合している活性基である4-アミノピリジンが有毒であるため、活性基を系外に流出させることは無い。このため、オンカラム法では、Hamacher法のような蒸発乾固やポリアミノエーテルを除去する工程が必要なく、Hamacher法に比較して工程数を減らすことができ、合成時間の短縮が可能となる。しかしながら、オンカラム法では、4-アミノピリジニウム樹脂にTATMが溶解したアセトニトリル溶液を十分に接触させるために、該溶

液をカラムに数回往復させることが必要である。また、ピリジニウム塩は親水基であるため、4-アミノピリジニウム樹脂は親水性が高く、極性の高い溶媒で膨潤を起こし、極性の低い溶媒で収縮を起こすという性質を有する。このため、充填した樹脂が膨潤するとカラムに溶液を通す際の圧力が非常に高くなるため、基質を含む溶媒の流動性が低下し、また、収縮するとカラム効率の低下を引き起こすという問題がある。

【0016】

また、4-アミノピリジニウム樹脂と繊維状陽イオン交換樹脂との混合床を使用したオンカラム法（非特許文献4）は、上記オンカラム法の流動性の問題を解消するものであるが、繊維状陽イオン交換樹脂のコストが高いという問題がある。また、このイオン交換樹脂の量を減らすと流動性の改善効果が得られず、反応効率が低下する、という問題もある。

【0017】

更に、ホスホニウム塩を有する樹脂を使用するオンカラム法（特許文献1）を用いた実験を行ったところ、この方法は $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水を多量に使用した場合、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンの捕集率が低くなり、その結果、全体収率が低下してしまうことがわかった。また、この方法では、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水の使用量を増やすと、全体収率がより低下することもわかった。この比較実験については後に実施例1で詳述する。

【0018】

サイクロトロンによる $[^{18}\text{F}]$ の製造では、数グラムの $[^{18}\text{O}]$ 水を用いるスタティック型のターゲットが使用される。しかし、サイクロトロンでより多くの $[^{18}\text{F}]$ を製造するためには、原料の $[^{18}\text{O}]$ 水を多量に用いる必要がある。実際、サイクロトロンによる $[^{18}\text{F}]$ の製造では、多量の $[^{18}\text{O}]$ 水（10g以上）を使用することができる循環式のターゲットが存在し、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む多量の $[^{18}\text{O}]$ 水が製造される。このようなことから、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む多量の $[^{18}\text{O}]$ 水を使用しても、収率が低下することなく、効率良く放射性フッ素化合物を製造する方法が求められている。

【特許文献1】特開平8-325169号公報

【非特許文献1】J. Nucl. Med., 27, pp. 235-238 (1986)

【非特許文献2】Appl. Radiat. Isot., Vol. 41, No. 1, pp. 49-55 (1990)

【非特許文献3】J. Labelled Compd. Radiopharm., 26 (1989)

【非特許文献4】Nucl. Med. Bio., Vol. 17, No. 3, pp. 273-279 (1990)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

本発明は、上記事情に鑑みなされたもので、放射性フッ素化合物を収率よくかつ確実に得ることができる、放射性フッ素化合物の製造方法を提供することを目的とする。特に、本発明は、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む10g以上の多量の $[^{18}\text{O}]$ 水からも $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを収率よく捕集でき、かつ、標識率が高く、従って、種々の放射性フッ素化合物、例えば $[^{18}\text{F}]$ -FDG、各種アミノ酸 $[^{18}\text{F}]$ フッ素化合物、 $[^{18}\text{F}]$ -フルオロトシルオキシエタンや $[^{18}\text{F}]$ -フルオロトシルオキシプロパン等を収率良く得るのに好適な放射性フッ素化合物の製造方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0020】

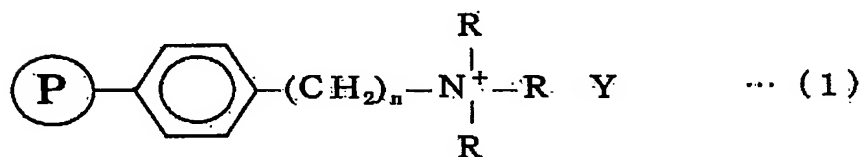
本発明者は、上記目的を達成するために鋭意検討を行った結果、イオン交換樹脂を充填したカラムに $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水を導入して $[^{18}\text{F}]$ フッ化

物イオンを捕集する工程と、該捕集された $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンに基質を反応させる工程とを含む放射性フッ素化合物の製造方法において、上記イオン交換樹脂に下記一般式 (1) で示される樹脂を使用することにより、所望の放射性フッ素化合物を収率よく確実に得ることができることを見出し、本発明をなすに至ったものである。特に、本発明の製造方法によれば、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む 10 g 以上の多量の $[^{18}\text{O}]$ 水からも収率よく $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを捕集でき、且つ、フッ素化反応率が高いため、 $[^{18}\text{F}]$ フッ素化合物の収率が非常に高くなる。従って、本発明の放射性フッ素化合物の製造方法は、 $[^{18}\text{F}]$ -FDG、各種アミノ酸 $[^{18}\text{F}]$ フッ素化合物、 $[^{18}\text{F}]$ -フルオロトシルオキシエタンや $[^{18}\text{F}]$ -フルオロトシルオキシプロパン等の放射性フッ素化合物を高い収率で得ることができる方法である。

【0021】

すなわち、本発明は、イオン交換樹脂を充填したカラムに $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水を導入して $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを捕集する工程と、該捕集された $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンに基質を反応させる工程とを含む放射性フッ素化合物の製造方法において、上記イオン交換樹脂が下記一般式 (1) で示される樹脂であることを特徴とする放射性フッ素化合物の製造方法を提供する。

【0022】



但し、上記式中 n は 1 ~ 10 までの整数、 R は直鎖又は分岐鎖の炭素数 1 ~ 8 の一価炭化水素基であり、 P はスチレン系共重合体、 Y は陰イオンを示す。

また、本発明は上記一般式 (1) で、 $n = 1$ 、 R が直鎖ブチル基、 Y が CO_3^{2-} 又は HCO_3^- で、 P がポリスチレンージビニルベンゼン共重合体である上記イオン交換樹脂を用いた放射性フッ素化合物の製造方法を提供する。

【発明の効果】

【0023】

本発明の製造方法は、 $[^{18}\text{F}]$ -FDG やアミノ酸のフッ素化合物および中間体、グリコールジトシレート等のフッ素化合物等を $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む多量の $[^{18}\text{O}]$ 水から高い収率で確実に得ることができる。

【発明の実施の形態】

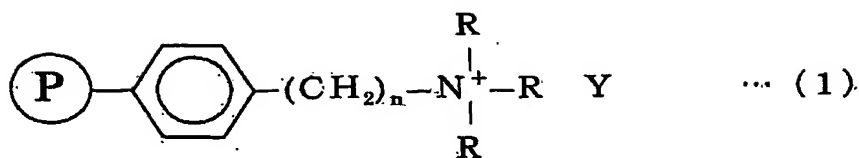
【0024】

以下、本発明の製造方法について更に詳しく説明する。本発明の製造方法は、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水をカラムに導入し、該カラムで $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを捕集する工程を含む。カラム内で標識合成を行う、という点から、本発明の製造方法は、所謂オンカラム法による製造方法に分類される。ここで、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水は、常法に従って製造でき、例えば、 $[^{18}\text{O}]$ 水をターゲットとしてプロトン照射することにより得ることができる。

【0025】

本発明の製造方法は、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを捕集するためにカラムに下記一般式 (1) で示される樹脂を充填して使用する。

【0026】



但し、上記式中 n は 1～10 までの整数、 R は炭素数 1～8 の直鎖又は分岐鎖の一価炭化水素基であり、 P はスチレン系共重合体、 Y は陰イオンを示す。

【0027】

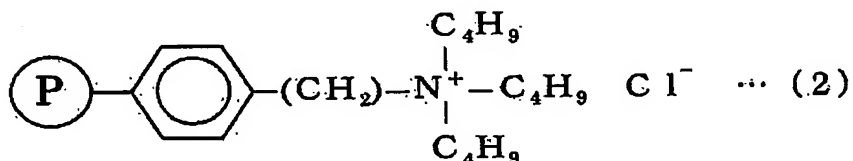
ここで、上記式中 n は 1～10 までの整数、好ましくは 1～3 の整数、最も好ましくは 1 である。また、 R は炭素数 1～8 の直鎖又は分岐鎖の一価炭化水素基であり、好ましくは直鎖ブチル基である。また、 P はスチレン系共重合体であり、好ましくはポリスチレンージビニルベンゼン共重合体である。また、 Y は陰イオンを示し、好ましくは CO_3^{2-} 又は HCO_3^- である。

従って、上記式 (1) で示される樹脂のうち、特に好ましい樹脂は、 $n=1$ 、 R が直鎖ブチル基、 Y が CO_3^{2-} 又は HCO_3^- で、 P がポリスチレンージビニルベンゼン共重合体であるイオン交換樹脂である。

【0028】

本発明のイオン交換樹脂は、例えば、下記化学式 (2) で示されるトリブチルメチルアンモニウムクロライド基を含むイオン交換樹脂の塩化物イオンを、 CO_3^{2-} や HCO_3^- に置換させる処理を施すことによって得ることができる。ここで行う処理は公知の方法に従って行うことができる。例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムや炭酸水素ナトリウム等を使用して塩化物イオンを CO_3^{2-} や HCO_3^- などに置換すればよい。

【0029】



(但し、上記式中 P はスチレン系共重合体を示す。)

【0030】

本発明のイオン交換樹脂の充填量はカラムの容量に応じて適宜選択されるが、特に 0.15～0.2 cc であることが好ましい。

また、上記式 (1) で示される樹脂の活性基は 1.0～1.3 mmol/g、特に 1.2 mmol/g であることが推奨され、市販品の樹脂を好適に使用することができる。本発明のイオン交換樹脂は、従来技術と比べて活性基が比較的少ないにも拘わらず、 ^{18}F フッ化物イオンを効率よく捕集することができる上、 ^{18}F フッ化物イオンを含む多量の ^{18}O 水を通して収率が低下することがなく、従って、使用する水の量に拘わらず高収率で ^{18}F フッ化物イオンを捕集することができる。

【0031】

本発明において、上記イオン交換樹脂を充填するカラムに制限はなく、通常のオンカラム法で使用されているカラムを使用できる。例えば、出願人が先に提案した特願 2003-75650 号に記載されたカラムを好適に使用することができる。このカラムは樹脂の膨張や収縮に好適に対応し得ることから、本発明で使用するイオン交換樹脂をより多く充填することができるため、より ^{18}F フッ化物イオンを収率よく捕集でき、標識率が向上するので、更に多くの放射性フッ素化合物を得るのに好適に使用することができる。

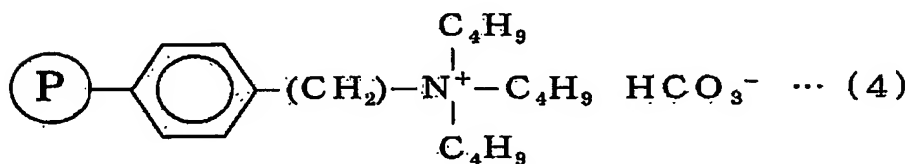
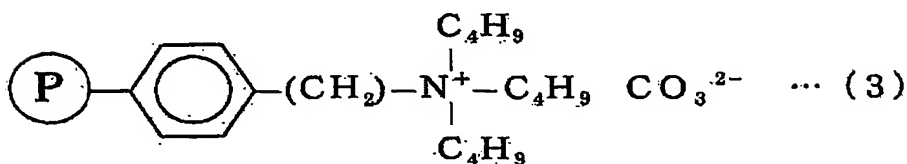
【0032】

本発明の製造方法において、カラムに $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを捕集した後の操作については特に制限はなく、公知の方法に従うことができる。例えば、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを捕集したカラムにアセトニトリル又はジメチルスルホキシドを通して脱水し、基質が溶解した溶媒を更に加えて求核置換反応を行わせればよい。従って、 $[^{18}\text{F}]$ -FDGの製造方法の場合には、求核置換反応により得られた $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGを、更に加水分解、精製し、 $[^{18}\text{F}]$ -FDGを製造することができる。

【0033】

ここで、本発明の製造方法について図面を参照して説明する。図1は本発明の製造方法の一例である製造ラインを表した図である。図中、1はターゲットボックス、2はターゲット水容器、3はシリンジポンプ、4はバルブ、5は標識合成用樹脂カラム、6は回収容器、7はアセトニトリル容器、8は廃液容器、9はTATM容器、10はイオン交換樹脂カラム、11は加水分解液容器、12は精製カラムを示す。ここでは、標識合成用樹脂カラム5には、下記化学式(3)～(4)で示される樹脂の少なくとも1種が充填されている。

【0034】



【0035】

次に、図1の製造ラインを使用して $[^{18}\text{F}]$ -FDGの製造する場合について説明する。まず、ターゲットボックス1からシリンジポンプ3とバルブ4を調節して $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水をターゲット水容器2に収容し、更に標識合成用樹脂カラム5に導入する。カラム5では、本発明のイオン交換樹脂が $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを捕集する。また、導入された $[^{18}\text{O}]$ 水はヘリウムガス、窒素ガス等の適当なガスによってカラム外に排出され、回収容器6へリサイクルのために収容される。

【0036】

次いで、上記カラム5に、アセトニトリル容器7から脱水されたアセトニトリルを導入して、カラム内の脱水を行い、使用されたアセトニトリルを廃液容器8に回収する。

【0037】

上記標識合成用樹脂カラム5に、更に、TATM容器9からTATMが溶解したアセトニトリル溶液を導入し、求核置換反応により $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGを生成させた後、 $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGをアセトニトリル溶液と共にイオン交換樹脂カラム10に導入する。

【0038】

$[^{18}\text{F}]$ -TAFDGが導入された上記イオン交換樹脂カラム10に、更に加水分解液容器11から酸性またはアルカリ性の加水分解液を導入し、カラム内で $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGを加水分解して $[^{18}\text{F}]$ -FDGを生成する。その後、精製カラム12で精製し、 $[^{18}\text{F}]$ -FDGを得る。

【0039】

本発明の製造方法によれば、標識合成用樹脂カラム5に特定のイオン交換樹脂が充填さ

れ、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンが収率よく捕集できるように最適化されているので、標識率が飛躍的に向上し、所望の放射性フッ素化合物を収率よくかつ確実に得ることができる。特に、10g以上の多量の $[^{18}\text{O}]$ 水から、特別の操作を要することなく $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGの製造を収率よく行うことができ、従って、 $[^{18}\text{F}]$ -FDGを収率良く生産することができる。

【0040】

なお、本発明で製造される種々の放射性フッ素化合物とは、中間体及び最終生成物のうちのいずれであってもよい。すなわち、本発明における放射性フッ素化合物とは、本発明の製造方法でカラムに捕集された $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンと結合した化合物のことをいい、例えば、 $[^{18}\text{F}]$ -FDGやアミノ酸のフッ素化合物および中間体、グリコールジトシレート、のフッ素化合物等であり、特に、 $[^{18}\text{F}]$ -TAFDG、 $[^{18}\text{F}]$ -FMACBC (フルオロメチルアミノシクロブタンカルボン酸) の前駆体、 $[^{18}\text{F}]$ -FACBC (フルオロアミノシクロブタンカルボン酸) の前駆体、 $[^{18}\text{F}]$ -FET (フルオロエチルチロシン) の前駆体、 $[^{18}\text{F}]$ -FETOTs (フルオロトシルオキシエタン)、 $[^{18}\text{F}]$ -FPrOTs (フルオロトシルオキシプロパン) 等を挙げることができる。本発明の製造方法により、例えば $[^{18}\text{F}]$ -FMACBC前駆体を81.3%の純度で、 $[^{18}\text{F}]$ -FPrOTsを84.6%の純度でそれぞれ得ることができる。なお、上記各種放射性フッ素化合物を得る場合、本発明のイオン交換樹脂を使用すること以外は特に制限はなく、公知の方法を採用できる。

【0041】

以下、本発明の実施例及び比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記実施例に制限されるものではない。

【実施例1】

【0042】

$[^{18}\text{F}]$ -TAFDGの合成

以下の工程(1)～(3)に従って $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGを合成した。

(1) $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水生成工程：サイクロトロンにおいて $[^{18}\text{O}]$ 水から放射性フッ素-18 ($[^{18}\text{F}]$) を核反応 $[^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}]$ によって生成させ、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水を得た。

(2) $[^{18}\text{F}]$ 捕集工程： $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水を、イオン交換樹脂を充填したカラムに通し、カラム内に $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを捕集した。

(3) フッ素化工程： $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを捕集したカラムに脱水されたアセトニトリル溶液を通してカラム内を脱水した後、基質のTATMを溶解したアセトニトリル溶液を通して、基質と $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンとを反応させ、 $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGを得た。

【0043】

上記製造方法において、上記(2)及び(3)の工程のイオン交換樹脂について、実施例1で使用したTBA樹脂は、Fluka 90806 (Tributylmethylammonium chloride polymer bound SIGMA ALDRICH社製) の塩化物イオンを炭酸イオン又は炭酸水素イオンに置換した樹脂である。一方、比較例として使用したTBP樹脂は、Fluka 90808 (Tributylmethylphosphonium chloride polymer bound SIGMA ALDRICH社製) の塩化物イオンを炭酸イオンまたは炭酸水素イオンに置換した樹脂である。これら樹脂の陰イオン置換にはそれぞれ1.8M K_2CO_3 を使用した。

【0044】

また、表1中 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオン樹脂捕集率は、 $[^{18}\text{O}]$ 水中の $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンからイオン交換樹脂が捕集した $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンの割合であり、 $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGの標識率は、捕集した $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンから $[^{18}\text{F}]$ -TAFDG標識に使用された $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンの割合であり、全体収率は、捕集

率と標識率を掛け合わせた値を示す。

【0045】

【表1】

	イオン交換樹脂	[¹⁸ F]含有 [¹⁸ O]水量(g)	[¹⁸ F]フッ化物イ オン樹脂捕集率	[¹⁸ F]-TAFDG 標識率	全体収率 (計算値)
実施例	TBA樹脂	11	92.7%	86.0%	79.7%
		12	92.6%	81.1%	75.1%
比較例	TBP樹脂	7	54.2%	73.2%	39.7%
		11	24.5%	60.0%	14.7%

【0046】

表1の結果の通り、本発明の製造方法は [¹⁸F] フッ化物イオンを含む [¹⁸O] 水を 11 g および 12 g と多量に使用した場合に、それぞれ 92.7%、92.6% の [¹⁸F] フッ化物イオンを捕集することができた。

【0047】

これに対して、比較例の製造方法では 7 g の [¹⁸F] フッ化物イオンを含む [¹⁸O] 水から 54.2% の [¹⁸F] フッ化物イオンを捕集できたが、11 g 用いた場合には 24.5% しか捕集することができず、[¹⁸F] フッ化物イオンを含む [¹⁸O] 水の量が多いほど、全体の収率が悪くなった。

【0048】

以上の結果より、本発明による製造方法は [¹⁸F] フッ化物イオンの捕集率が高く、またフッ素標識率が高く、従って、[¹⁸F]-TAFDG を収率良く得るのに優れた製造方法であることが確認された。

【実施例2】

【0049】

アミノ酸及びグリコールジトシレートのフッ素化

上記実施例1と同様のTBA樹脂を充填したカラムを使用し、種々の基質を用いて、実施例1の方法に従い、FMACBC前駆体〔FMACBC（フルオロメチルアミノシクロブタンカルボン酸）のアミノ基とカルボキシル基を保護基で保護した物質〕、FACBC前駆体〔FACBC（フルオロアミノシクロブタンカルボン酸）のアミノ基とカルボキシル基を保護基で保護した物質〕、FET前駆体〔FET（フルオロエチルチロシン）のアミノ基とカルボキシル基を保護基で保護した物質〕、FEtOTs〔フルオロトシルオキシエタン（エチレングリコールのフッ素化における中間体）〕、FPrOTs〔フルオロトシルオキシプロパン（プロピオングリコールのフッ素化における中間体）〕を得た。得られた放射性フッ素化合物の各々の収率を表2に示す。

【0050】

【表2】

	FMACBC 前駆体	FACBC 前駆体	FET前駆体	FEtOTs	FPrOTs
収率	81.3%	63.8%	86.8%	52.0%	84.6%

【0051】

表2の結果の通り、本発明の製造方法は、各種アミノ酸やグリコール等の放射性フッ素化合物を収率良く得ることができることが示された。

【図面の簡単な説明】

【0052】

【図 1】本発明の一実施例に係る製造プロセスを示す概略図である。

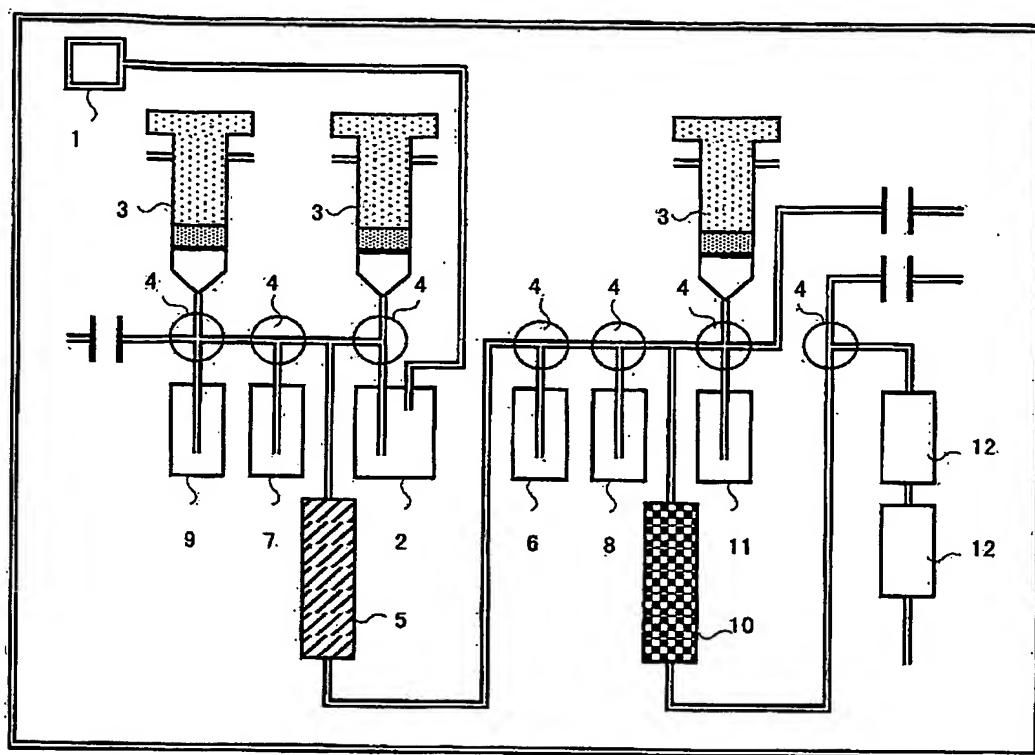
【符号の説明】

【0053】

- 1 ターゲットボックス
- 2 ターゲット水容器
- 3 シリンジポンプ
- 4 バルブ
- 5 標識合成用樹脂カラム
- 6 回収容器
- 7 アセトニトリル容器
- 8 廃液容器
- 9 T A T M 容器
- 10 イオン交換樹脂カラム
- 11 加水分解液容器
- 12 精製カラム

【書類名】図面

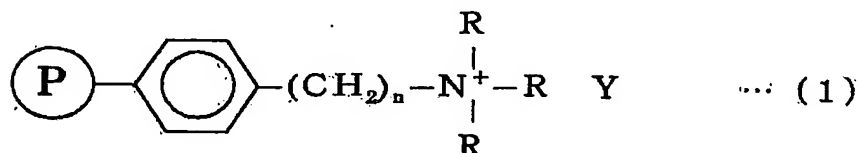
【図 1】



【書類名】要約書

【要約】

本発明は、イオン交換樹脂を充填したカラムに $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水を導入して $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを捕集する工程と、該捕集された $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンに基質を反応させる工程とを含む放射性フッ素化合物の製造方法において、上記イオン交換樹脂が下記一般式 (1) で示される樹脂であることを特徴とする放射性フッ素化合物の製造方法を提供する：



(但し、上記式中 n は 1 ～ 10 までの整数、 R は炭素数 1 ～ 8 の直鎖又は分岐鎖の一価炭化水素基であり、 P はスチレン系共重合体、 Y は陰イオンを示す。)

特願 2 0 0 3 - 3 4 0 7 8 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 2 3 0 2 5 0]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

兵庫県西宮市六湛寺町 9 番 8 号

氏 名

日本メジフィジックス株式会社